Studien

an den

Bowman'schen Drüsen des Frosches.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der

Hohen medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Robert Weiß.

1909.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 12. Oktober 1909.

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. Hering.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Leipzig.)

Studien an den Bowman'schen Drüsen des Frosches.

Von

Robert Weiss.

(Mit Tafel XI.)

I.

Reizung der Drüsen durch Äther.

Die Drüsenzelle zeichnet sich vor den übrigen tierischen Zellen durch ihren regen Stoffwechsel aus, der in seinem Aufbau und Abbau nicht allein dem Leben der Zelle zu genügen hat, sondern auch noch der Ausdruck einer besonderen produktiven Tätigkeit der Zelle ist. Sie bildet noch Stoffe, die in der Zelle nicht weiter dissimiliert, sondern als Sekrete abgesondert werden. Altmann[1]) unterschied einen produktiven und nutritiven Stoffwechsel der Drüse: „Der produktive Stoffwechsel erzeugt in und durch Granula neue Stoffe, der nutritive dient nur dazu, die Selbsternährung der Zelle zu bewirken. Der rein nutritive Stoffwechsel spielt sich in den Zellen ohne sichtbare Veränderungen ihrer Elemente ab. Anders ist dies mit dem produktiven Stoffwechsel. Hier nehmen die kleinen Granula die zugeführten Nährstoffe auf und wachsen unter Assimilation derselben zu grossen, reifen, nicht mehr vitalen Stoffwechselkörnern heran, welche bestimmt sind, die Mutterzelle zu verlassen, um anderweitige Veränderung zu finden". Die Drüsenzelle bietet somit zur Beobachtung der funktionellen Veränderung des Zellprotoplasmas ein sehr günstiges Objekt; die verschiedenen Sekretionsphasen, die Neubildung der Sekretgranula geben uns einen Einblick in das Leben der Zelle. So ist denn auch seit den Arbeiten Heidenhain's[2]) die Drüsenphysiologie ein viel bearbeitetes Gebiet der

1) Altmann, Die vitalen Leistungen des Organismus. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1897 S. 87.

2) Heidenhain, Beiträge zur Lehre von der Speichelsekretion. Studien d. physiol. Instituts zu Breslau Kap. 4 S. 54. 1868.

mikroskopischen Physiologie geworden. Von den Forschern wurden mit Vorliebe die grossen Drüsen der Mundhöhle, Parotis, Submaxillaris, Sublingualis, wegen ihrer fürs Experiment leicht zugänglichen Lage gewählt. Langley[1]) hat zuerst in den lebenden Drüsenläppchen der Parotis des Kaninchens die Granula beobachten können und sie richtig als Vorstufe des zukünftigen Sekretmaterials gedeutet. Er konnte nachweisen, dass in der tätigen Zelle die Granula an Zahl sich verringern, dass bei längerer Reizung die Drüsenzellen ihr granuliertes Aussehen an der Peripherie des Acinus verlieren, und dass schliesslich nur noch ein schmaler Saum von Granulis das freie Lumen umgibt. Die Granula, die charakteristischen Bestandteile der Drüsenzelle, sind jene stark lichtbrechenden Körnchen, die am frischen Objekt weintraubenartig zu Haufen zusammengeballt, oft die ganze Zelle bei der ruhenden Drüse ausfüllend, beobachtet werden können. Dass die bei Behandlung mit Osmiumgemischen in den fixierten Drüsenzellen erhaltenen Körner mit jenen vitalen Granulis identisch sind, hat Held[2]) nachgewiesen, indem er die Einwirkung der Fixierungsflüssigkeit auf die Granula unter dem Mikroskop beobachtete.

Da man durch Drüsenreizung imstande ist, den Granulaverbrauch zu steigern und bei entsprechend langer Einwirkung des Reizes die Granula fast zum Schwinden zu bringen, so scheint auch eine Beobachtung der Regeneration der Granula möglich zu sein, eine Frage, die Biedermann[3]) schon in den achtziger Jahren angeregt hat. Es war ihm gelungen in den Schleimdrüsen der Froschzunge durch Reizung des Glossopharyngeus starke sekretorische Veränderung hervorzurufen, und er hielt daher diese Drüsen für besonders geeignet zur Beobachtung der Granularegeneration. Professor Garten (Giessen) empfahl mir die Bowman'schen Drüsen des Frosches zu Studien der Neubildung der Granula. Denn diese Drüsen, deren Granula, wie Ebner[4]) angibt, eine Grösse von 2 μ erreichen, lassen die funktionellen Veränderungen einer Drüse besonders gut beobachten.

1) Langley, On the changes in serous glands during secretion. Journ. of Physiol. 1879. S. 263.

2) Held, Beobachtungen am tierischen Protoplasma. 1. Drüsengranula und Drüsenprotoplasma. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899 S. 291.

3) Biedermann, Über morphologische Veränderungen der Zungendrüsen des Frosches bei Reizung des Drüsennerven. Sitzungsber. d. Wiener Anat. d. Wissensch. Bd. 86 Abt. 3 Heft 2 S. 88. 1882.

4) Ebner, Kölliker's Handb. d. Gewebelehre Bd. 3 S. 970. 1902.

Die Bowman'schen Drüsen sind phylogenetisch junge Gebilde. Sie treten zuerst bei den Amphibien auf und finden sich dann bei allen luftatmenden Wirbeltieren [Blaue[1])]. Sie sind zuerst von Bowman[2]) in der Nasenschleimhaut des Menschen beschrieben und von ihm als identisch mit den Schweissdrüsen angesehen worden. Auch Schultze[3]) hat sie eingehend beschrieben, und Kölliker hat sie zu Ehren des englischen Histologen nach dessen Namen benannt. Über die Art ihres Sekretes herrscht bei den Autoren verschiedene Meinung. Dogiel[4]) hält sie für Eiweissdrüsen, Paulssen[5]) sieht in ihnen gemischte Schleimdrüsen. Ebner[6]) teilt die Ansicht keines der beiden Forscher: „Sie sind in Wahrheit weder das eine noch das andere, sondern eigentümliche Drüsen, die ein teilweise schleimiges Sekret liefern. Die Zellen sind alle von einerlei Art und von typischen Schleimzellen, wie sie in den Schleimdrüsen vorkommen, wesentlich verschieden". Ihre Bedeutung besteht nach Ebner darin, durch ihr Sekret die rasche Reinigung der Oberfläche des Sinnesepithels von Duftstoffen bzw. schmeckbaren Substanzen zu vermitteln. Beim Frosch sind diese Drüsen über die ganze Nasenschleimhaut verbreitet. Gaupp[7]) schreibt davon: Im Bereich des Riechepithels des Cavum principale kommen zahlreiche, einfache tubulöse Drüsen, Glandulae olfactoriae vor. Ihre Grösse ist sehr verschieden, manche von ihnen sind ganz auf die Epithelschichten beschränkt und in diese eingebettet, ohne in das unterliegende Gewebe vorzudringen, andere wieder durchsetzen die Epithelschichten nur mit ihrem engen Ausführungsgang und erweitern sich erst jenseits derselben zu einem kleinen, rundlichen oder länglichen, häufig gewundenen Säckchen. Im übrigen ist ihre Form durchaus nicht immer sehr regelmässig; neben den

1) Blaue, Untersuchungen über den Bau der Nasenschleimhaut bei Fischen und Amphibien. Arch. f. Anat. (u. Physiol.) 1884 S. 292.

2) Todd-Bowman, The physiological anatomy and physiology of man vol. 2 p. 6. 1856.

3) Max Schultze, Untersuchungen über den Bau der Nasenschleimhaut. Abhandl. d. naturforsch. Gesellsch. zu Halle 1863.

4) Dogiel, Über die Drüsen der Regio olfactoria. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 26 S. 59. 1886.

5) Paulssen, Über die Drüsen der Nasenschleimhaut besonders die Bowman'schen Drüsen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 26 S. 312. 1886.

6) Ebner, Kölliker's Handb. d. Gewebelehre Bd. 3 S. 970. 1902.

7) Gaupp, Anatomie des Frosches Bd. 3, 2 S. 663.

mehr geraden birn- und flaschenförmigen kommen retortenförmig gekrümmte vor. Nicht selten findet sich eine am blinden Ende geteilte Drüse. Die Drüsen finden sich an der genannten Lokalität in grosser Anzahl und stehen stellenweise so nahe beieinander, dass das Epithel zwischen ihnen auf dem Durchschnitt schmale, dreieckige, mit der Spitze abwärts gekehrte Segmente bildet". Weiter schreibt von den Bowman'schen Drüsen des Frosches Ebner[1]) in Kölliker's Handbuch: „Beim Frosch sind die Zellen der sackartigen Bowmanschen Drüsen dicht erfüllt mit 2 μ grossen, in Eosin stark färbbaren Körnern und zeigen eine körnerfreie Aussenzone, die den Kern enthält. Die nach oben sich verengernden Drüsenausführungsgänge drängen das Riechepithel auseinander, dass die zwischen den Drüsenmündungen gelegenen Epithelstrecken an vertikalen Durchschnitten nach unten zugespitzt erscheinen. Schleim enthalten die Bowmanschen Drüsen des Frosches nicht. Dafür produzieren die Epithelzellen der Riechschleimhaut eine schleimige Absonderung".

Ich habe immer jene Schleimhautpartie der Nasenhöhle des Frosches zu meinen Untersuchungen verwandt, welche die Eminentia olfactoria überkleidet, eine Knochenerhebung auf dem Boden der Nasenhöhle, welcher der Vomer entspricht. Hier stehen die Drüsen zwar nicht besonders dicht, doch sind sie hier von besonderer Grösse. Es war mir von Prof. Garten die Aufgabe geworden, durch unterbrochene Reizung des Drüsennerven, des Ophthalmicus, die Zellen granulafrei zu bekommen, dann die Drüsen sich längere Zeit erholen zu lassen, um an den granulafreien Zellen die Art der allmählichen Regeneration der Granula festzustellen. Die Reizung des Ophthalmicus, der durch Entfernung des oberen Orbitaldaches leicht frei präpariert werden kann, gab jedoch sehr wechselnde Resultate, selbst die längste Reizung von 8 bis 10 Stunden konnte einen granulafreien Zustand nicht erzwingen. Es lag hier die Gefahr sehr nahe, dass der schwache Nerv durch die lange forcierte Reizung gelitten hatte, und der schliesslich erreichte Effekt nur der Erfolg einer verhältnismässig kurzen Reizzeit war, weil der geschädigte Nerv den zugeführten Reiz nicht weiter leitete. Wie jedoch Biedermann[2]) an den Schleimdrüsen der Froschzunge gefunden hat, ist

1) Ebner, Köllik er's Handb. d. Gewebelehre Bd. 3 S. 970. 1902.

2) Biedermann, Über morphologische Veränderungen der Zungendrüsen des Frosches bei Reizung des Drüsennerven. Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Abt. 3 Heft 2 S. 85. 1882.

ein granulafreier Zustand selbst nach exzessiver Reizung des Nerven von 4 bis 6 Stunden nicht zu erreichen. Am freien Rande der Zellen fanden sich, wenn auch nur spärlich, immer noch Granula. Noll[1]) ist es allerdings an der Tränendrüse gelungen, durch elektrische Reizung Zellen granulafrei zu bekommen.

Da der Weg der elektrischen Reizung des Drüsennerven nicht zum Ziele zu führen schien, versuchte ich eine andere Art des Reizes anzuwenden. Die Lage der Bowman'schen Drüsen in der Nasenhöhle brachte mich auf den Gedanken, hier einen adäquaten Reiz wirken zu lassen, nämlich sekretionanregende Geruchsstoffe die Tiere einatmen zu lassen. Wie ich bei Dogiel[2]) gefunden habe, hat er auch diesen Weg versucht. Er stellt am Schlusse seiner Arbeit „Über die Drüsen der Regio olfactoria" in Aussicht, die sekretorischen Veränderungen der Bowman'schen Drüsen durch Einwirkung von Ammoniakdämpfen zum Gegenstand einer Arbeit zu machen, jedoch scheint er nicht zur Ausführung seines Vorsatzes gekommen zu sein. Ich versuchte mit Ätherdämpfen die Drüsen zur Sekretion anzuregen, da ja die sekretionsbefördernde Wirkung des Äthers von der Narkose her bekannt und gefürchtet ist. An Fröschen, die mit Äther narkotisiert werden, sieht man, welche starke Wirkung die Ätherdämpfe auch auf die Hautdrüsen ausüben, die ganze Rückenhautoberfläche bedeckt sich mit einer starken Schleimschicht.

Wie sich bei den ersten Versuchen mit Äther erwies, zeigten die Drüsen nach einer Einwirkung von ca. 20 Minuten nicht die geringste nachweisbare Verminderung der Granula, nur eine mässige Erweiterung des Drüsenlumens war zu beobachten, obwohl die Frösche vollständig narkotisiert waren, die Atmung sistierte, und somit eine weitere Anwendung des Äther zwecklos war. Die grössere Ausdehnung des Drüsenlumens deutete auf eine verstärkte Sekretion, die der Äther angeregt hatte; er hatte also eine Wirkung ausgeübt, wenn auch nur in geringerem Maasse. Ich versuchte nun, durch längere Einwirkung des Reizes einen grösseren Effekt zu erzielen. Es stand jedoch einer lange andauernden Anwendung des Äthers dessen narkotisierende Wirkung entgegen. Um trotzdem zum Ziele zu kommen, standen zwei Wege offen, entweder den

1) Noll, Morphologische Veränderungen der Tränendrüse bei der Sekretion. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 58 S. 539. 1901.

2) Dogiel, Über die Drüsen der Regio olfactoria. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 26 S. 59 1866.

Äther in so geringer Konzentration der Respirationsluft bei zu mengen, dass seine narkotisierende Wirkung die Atmung nicht aufhebe, oder nach eingetretener Narkose den Frosch sich wieder erholen zu lassen, um ihn dann wieder zu ätherisieren. Ich wählte diesen Weg und stellte wiederholte Reizungen an, indem ich die Frösche dreimal täglich den Ätherdämpfen aussetzte und fuhr 4 bis 6 Tage lang so fort. Durch die häufige Ätheranwendung wurde eine starke Sekretion angeregt, und ein starker Verbrauch an Granulis musste stattfinden. Falls sie sich schon während der Reizung regenerieren sollten, so hoffte ich, dass bei den rege sezernierenden Drüsen der Abbau stärker als die Neubildung sei. In der Tat waren nach sechstägiger Reizung und mitunter schon nach viertägiger die Drüsenzellen vollständig granulafrei. Das stark granulierte Protoplasma der ungereizten Drüsen war durch ein Protoplasma von homogener, fein fädiger Beschaffenheit ersetzt, die Drüsenlumina waren stark erweitert.

Für meine Versuche habe ich immer Eskulenten und meist das Flemming'sche Osmiumsäuregemisch zur Fixation verwandt. Ich habe diese Versuche im Winter zu wiederholtem Male immer an einer grösseren Anzahl von Fröschen stets mit positivem Erfolge angestellt. Nach der Reizuug entfernte ich auf der einen Seite vom Gaumen aus die Schleimhautpartie, welche die Eminentia olfactoria überzieht, indem ich mit einer nach der Kante gebogenen Schere zur Choane einging und den Vomer exzidierte, dem die Schleimhaut aufsitzt. Man kann diese Operation, wenn man nicht zu weit lateral und zu weit nach der Medianlinie zu schneidet, ohne grössere Blutung ausführen. Man hat so an den exstirpierten Drüsen den Zustand nach der Reizung und kann an den Drüsen der anderen Seite die Regeneration der Granula abwarten. Um zu prüfen, ob dieser operative Eingriff ohne schädliche Nebenwirkung auf die Drüse der anderen Seite ausgeführt werden kann, habe ich bei einigen Fröschen auf einer Seite die Drüsen entfernt und nach 6 Tagen auch auf der anderen. Die exstirpierten Drüsen zeigten den Zustand der ruhenden Drüse.

Leider waren die im Institut überwinterten Frösche sehr wenig widerstandsfähig, so dass vielé schon unter der Einwirkung der Ätherdämpfe starben, und die meisten wenige Tage nach Aussetzen des Reizes zugrunde gingen, ehe sich neue Granula gebildet hatten. Einige Frösche, die ich 8 Tage nach der Reizung am Leben er-

halten konnte, zeigten in ihren Drüsen noch keine Anfänge einer Regeneration. Es liegt dies wahrscheinlich an dem trägen Stoffwechsel der Tiere im Winter, der allerdings wieder andererseits für die Entfernung der Granula günstig ist. Denn als ich zur Laichzeit die Versuche wieder aufnahm, fand sich nach sechstägiger Reizung zwar eine starke Verminderung der Granula, eine granulafreie Zelle war jedoch nicht zu finden. Ich verlängerte nun die Reizung bis zu 8 und 10 Tagen. Aus manchen Zellen waren dann die Granula geschwunden, ja ganze Alveolenquerschnitte waren granulafrei, doch wiesen viele Zellen Granula noch in grösserer oder geringerer Anzahl auf. Die einheitliche Wirkung der Reizung, wie sie im Winter zu erreichen war, liess sich jetzt nicht mehr erzielen. Der regere Stoffwechsel im Sommer hatte einen schnelleren Ersatz der verbrauchten Sekretgranula zur Folge. Für die Versuche der Granularegeneration war es jedoch von Wichtigkeit vollständig granulafreie Drüsen zu verwenden, da ja beim Zurückbleiben von nur wenigen Granulis neu auftretende Granula als aus den restierenden durch Teilung entstanden gedeutet werden konnten. Leider konnte ich meine Versuche in dieser Richtung nicht weiter ausdehnen. Ich hätte noch versuchen können durch Halten der Frösche auf Eis den Stoffwechsel herabzusetzen, wodurch es ermöglicht wäre, die günstigen Bedingungen zum Granulaschwund mit denen der lebhaften Regeneration zu verbinden.

Auf diesem Wege der Drüsenreizung, glaube ich, könnte man der Lösung der Frage der Granularegeneration näher kommen. Diese Art der Drüsenreizung hat gegenüber der elektrischen Reizung vom Nerven aus den Vorteil, dass zu gleicher Zeit derselbe Reiz auf die Drüsen beider Seiten ohne vorausgehende Operation ausgeübt wird. Nach der Reizung kann man die Drüsen der einen Seite entfernen und die der anderen Seite erholen lassen. Bei der elektrischen Reizung vom Nerven aus ist man immer in der Ungewissheit, ob auch der gewünschte granulafreie Zustand der Drüse erreicht worden ist, da man hier nur auf Kontrolltiere angewiesen ist, welche die gleich lange Zeit unter der Einwirkung des gleichen Reizes gehalten worden sind. Ferner gestattet die Anwendung des Äthers, gleich an einer grösseren Anzahl von Tieren den Versuch anzustellen. Die Drüsenreizung durch den Nerven hat auch den Nachteil, dass an die Durchschneidung des Nerven sich die paralytische Sekretion anschliesst, so dass nach Aufhebung des

Reizes die Drüse nicht wieder in den normalen Zustand zurückkehrt. Auch die andere übliche Methode, durch Pilocarpin die Drüsensekretion anzuregen, kann bei den Versuchen über Granularegeneration meiner Erfahrung nach nicht angewandt werden, denn das Protoplasma zeigt ein zerrissenes Aussehen, grosse Vakuolen treten innerhalb der Zellen auf, die Kerne und Granula sind oft mit geronnenen Sekretmassen ins Lumen des Ausführungsganges gerissen, alles Zeichen, dass hier ein stark wirkendes Protoplasmagift auf die Zelle gewirkt hat. Auch Noll[1]) warnt vor Anwendung des Pilocarpins zur Beobachtung der physiologischen Sekretion der Drüsenzelle: „Muss man schon bei der ersteren Methode (elektrische Reizung) vorsichtig zu Werke gehen, wenn man nicht direkt unphysiologische Zustände in der Drüse hervorrufen will, so gilt dies noch vielmehr von dem Pilocarpin. Nach meinen Erfahrungen an den Speicheldrüsen bewirkt dieses Gift Veränderungen in den Drüsenzellen, welche man zum Teil nicht mehr zu den normalen Sekretionsveränderungen rechnen kann. Es wäre deshalb wünschenswert, die Verwendung dieses Mittels mehr zu beschränken."

II.

Einwanderung von Leukocyten in die Drüsenzellen.

Bei diesen Sekretionsstudien an den Bowman'schen Drüsen des Frosches fiel mir eine bemerkenswerte Erscheinung auf. In den granulafreien Zellen hoben sich Kerne ab, die kleiner als die Zellkerne waren und sich viel intensiver mit Safranin färbten. Kerne derselben Art lagen auch ausserhalb der Zellen in den Maschen des lockeren Bindegewebes und hier und da auch in den die Drüsenalveolen umspinnenden Kapillaren. Die Riechschleimhaut ist besonders reich an Blutgefässen, was Paschutin[2]) besonders hervorhebt: „Eine hervorragende Eigentümlichkeit des subepithelialen Gewebes ist sein Reichtum an Blutgefässen. Oft bekommen die Schnitte dieser Gegend ein durchlöchertes Aussehen, da die Blutkörperchen gewöhnlich aus durchschnittenen Gefässen herausfallen. Sehr oft liegen die Kapillaren sehr nahe an der epithelialen Schicht, dieselbe fast berührend. Nicht sehr selten ragen die Blutgefässe

1) Noll, Die Sekretion der Drüsenzelle. Ergebn. d. Physiol. Bd. 4 S. 97. 1905.

2) Paschutin, Über den Bau der Nasenschleimhaut der Regio olfactoria des Frosches. Arb. aus d. physiol. Anst. zu Leipzig 1873 S. 43.

samt einer unbedeutenden Quantität des subepithelialen Gewebes in die Epithelschicht hinein. Dies geschieht gewöhnlich in der Umgebung der Bowman'schen Drüsen".

Man sieht Kapillaren, die der Membrana propria angeschmiegt, den Drüsenzellen dicht anliegen. Sie enthalten oft viele dieser Kerne, die bei geeigneten Färbemethoden auch einen schmalen Protoplasmasaum erkennen lassen und sie somit als einkernige Leukocyten, als Lymphocyten kennzeichnen. Diese Ansammlung von Lymphocyten um die Drüsenalveolen bei Drüsenreizung schildert auch Renaut[1]) als Inondation lymphatique circumglandulaire. Er entwirft hiervon folgendes Bild: „On observe en pareil cas une hyperémie intense, une dilatation très marquée des vaisseaux, une accélération très grande du cours de sang qui conserve dans les capillaires et les veinules les caractères physiques et propriétés chimiques du sang artériel. Il semble, que dans ces conditions malgré la dilatation des vaisseaux, en raison même de la rapidité de la circulation, l'émigration des leucocytes ne soit pas possible. Elle ne se fait néanmoins et est même très marquée. On observe alors sur les coupes une accumulation de leucocytes". In den farbigen Drüsenbildern von Lavdowsky[2]) sehen wir diese Anhäufung von Lymphocyten in dem die Drüsenalveolen umgebenden Bindegewebe, und auch Boll[3]) berichtet: „Ich machte die Beobachtung, dass in jeder Hundesubmaxillaris sich stets in den Interstitien zwischen den einzelnen Alveolen nicht seltene Lymphkörperchen nachweisen lassen, und war besonders erstaunt zu finden, dass in der gereizten Drüse die relative Anzahl der interalveolären Lymphkörperchen stets beträchtlich vermehrt waren".

Die ersten Autoren, die über Leukocytenwanderung durch die Epithelien berichten, heben hervor, dass die weissen Blutkörperchen sich zwischen den Epithelzellen hindurchdrängen. Edinger[4]), der diesen Vorgang an der Spiralklappe der Selachier beschreibt, einer

1) Renaut Richet, Dictionnaire de Physiologie (Diapédèse) t. 4 S. 868.

2) Lavdowsky, Zur feineren Anatomie und Physiologie der Speicheldrüsen insbesondere der Orbitaldrüse. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 13 S. 281. 1877.

3) Boll, Die Bindesubstanz der Drüsen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 5 S. 345. 1869.

4) Edinger, Über die Schleimhaut des Fischdarms nebst Bemerkungen zur Phylogenese der Drüsen des Darmrohrs Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 13 S. 676. 1877.

Längsfalte des Darmes, in der eine starke Arterie mit begleitender Vene verläuft, verbreitet sich nicht weiter über die Art des Durchtrittes. Er vermerkt bloss: „Das Bindegewebe der Mucosa ist reichlich von freien, kleinen, runden Zellen durchsetzt — — sie dringen massenhaft durchs Bindegewebe hindurch frei ins Darmlumen empor. So rätselhaft die physiologische Bedeutung dieses Vorgangs ist, anatomisch lässt er sich ganz sicher demonstrieren". Lortet[1]) betont besonders, dass die Leukocyten nie in die Zellen dringen: „Dans ce phénomène de passage jamais nous n'avons vu les leucocytes perforer les cellules des tissus. Les cellules et les fibres des membranes sont simplement écartées". Colles[2]) beschreibt das Verhalten der wandernden weissen Blutkörperchen zu den geschichteten Plattenepithelien: „Bemerkenswert ist dabei, dass sich zwischen Wanderzelle und Epithelzelle immer noch eine feine lichte Linie nachweisen lässt, so dass es den Anschein gewinnt, als ob beide Zellformen sich an keiner Stelle dicht berühren könnten. Niemals dagegen ist es mir gelungen, mit Sicherheit eine Wanderzelle innerhalb einer Epithelzelle anzutreffen". Auch List[3]) hat bei seinen Untersuchungen über Wanderzellen im Epithel bei Cobitis fossilis und bei Plagiostomen nie weisse Blutkörperchen in die Epithelzellen genannter Fische eindringen sehen. Arnstein[4]) berichtet jedoch schon von Fällen, wo er Leukocyten in den Zylinderzellen des Darmes mit Sicherheit hat nachweisen können. Davidoff[5]), der dies zur Regel hinstellt, und diese Leukocyten als in den Zellen entstanden erklärt, tritt Stöhr[6]) entgegen und meint, dieser habe sich täuschen lassen durch Leukocyten, die beim Durchtritt zwischen den Epithelzellen die Zylinderzellen seitlich komprimiert hätten und so, in Nieschen gelagert, leicht für intrazellulär gelegen angesehen werden könnten. Stöhr beschreibt es nur als Ausnahme vom

1) Lortet, Sur la pénétration des leucocytes dans l'intérieur des membranes organiques. Compt. rendus t. 75 p. 1714. 1812.

2) Colles, Über das Verhalten der Wanderzellen im geschichteten Plattenepithel. Virchow's Arch. Bd. 86 S. 464. 1881.

3) List, Über Wanderzellen im Epithel. Biolog. Zentralbl. Bd. 5 S. 369. 1885.

4) Arnstein, Über Becherzellen und ihre Beziehungen zur Fettresorption und Sekretion. Virchow's Arch. Bd. 39 S. 537. 1867.

5) Davidoff, Untersuchungen über die Beziehungen des Darmepithels zum lymphoiden Gewebe. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 29 S. 515. 1887.

6) Stöhr, Über die Lymphknötchen des Darms. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 33 S. 266. 1889.

Blinddarm des Kaninchens: „Während in den bisher beschriebenen Fällen die Durchwanderung der Leukocyten sich auf ein Sich-durchschieben zwischen den Epithelzellen beschränkt, beobachtet man hier häufig Bilder, welche ein Eindringen der Leukocyten in die Epithelzellen glaubhaft machen". Dass es in der Tat den Leukocyten wohl möglich ist, ungeachtet der Zellmembran ins Protoplasma der Zellen vorzudringen, zeigen die Beobachtungen von Bonnet und Zimmermann[1]), die sie in den Belegzellen des Magens antrafen, wo sie als fremde Zelleinschlüsse oft falsche Deutung erfahren hatten. Maximow[2]) verzeichnet die Einwanderung der Leukocyten in die Drüsenzellen als störenden Nebenbefund bei seinen Untersuchungen an der Retrolingualis des Hundes.

An den Bowman'schen Drüsen des Frosches lässt sich das Eindringen der Lymphocyten in die Zellen in allen Phasen beobachten. Es ist hiermit ein Ursprung für jene weissen Blutkörperchen gegeben, die in dem auf der Riechschleimhaut haftenden Sekrete gefunden werden. Hering[3]) suchte die Frage, inwiefern die einkernigen Leukocyten, die im Mundspeichel als freie Körperchen zu finden sind, sich vom Blute ableiten lassen, mit Hilfe von Farbstoffaufschwemmungen, die er in die Blutbahn injizierte, zu lösen. Er spritzte einem mit Opium betäubten Hund innerhalb 8 Stunden aller 10 Minuten ca. 12 ccm einer mit äusserst feinkörnigem Anilin blau gefärbten Flüssigkeit ein. Der Speichel, der durch Chordareizung gewonnen direkt aus dem Ausführungsgang abgeleitet wurde, enthielt nie Speichelkörperchen, die das Anilin aufgenommen hatten. Hering sah in diesen negativen Resultaten keinen zwingenden Beweis dafür, dass Speichelkörperchen nie aus dem Blute stammen. Er dachte an die Möglichkeit, dass das Anilin in den Leukocyten vielleicht in so geringen Mengen und so feiner Verteilung vorhanden war, dass es mit den üblichen Methoden nicht nachgewiesen werden konnte, oder dass für die mit Anilin beladenen Zellen ungünstigere Bedingungen für die Auswanderung aus den Gefässen beständen.

Die weissen Blutkörperchen auf der Oberfläche der Riechschleimhaut gelangen hierher nicht allein durch Eindringen in die

1) Zimmermann, Beiträge zur Kenntniss einiger Drüsen und Epithelien. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 52 S. 641. 1898.

2) Maximow, Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüsen. Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. 58 S. 60. 1901.

3) Hering, Sitzungsber. d. Wiener Akad. d. Wissensch. Bd. 56 S. 185.

Drüsenzellen, man kann auch ihr Vordringen zwischen den Zellen des Riechepithels beobachten, wie es Schiefferdecker[1]) in der Schleimhaut des Menschen beschreibt. Die Leukocyten dringen in die Drüsenzellen ein trotz einer die Alveolen umhüllenden Membrana propria. Schultze[2]), einer der ersten Autoren, welche die Drüse beschrieben haben, hebt einen vollständigen Mangel einer Membrana propria als besondere Eigenschaft dieser Drüsen hervor. Paschutin[3]) gibt jedoch an, dass es ihm gelungen sei, an frischen Stücken eine Membrana propria zu isolieren. Bei der Safraninfärbung, die ich meist bei meinen Präparaten anwandte, liess sich die Membrana propria durch Differenzieren mit pikrinsaurem Alkohol gut kenntlich machen, doch besonders scharf trat sie bei Erythrosinfärbung hervor.

Man kann nun an den gereizten Drüsen beobachten, dass dort, wo Lymphocyten auf ihrer Wanderung bis zur Alveole vorgedrungen sind und dieser direkt anliegen, die auf dem Schnitt scharfe Linie der Membrana propria zu einem verwaschenen Streifen verbreitert und weniger stark gefärbt ist. Mitunter kann man auch sehen, wie dort, wo ein Leukocyt eingedrungen ist, jene Linie plötzlich eine Unterbrechung erfahren hat, so dass hier, in der allseitig geschlossenen Hülle, eine Lücke besteht. Bei einer Reihe von Drüsen, — die ich, um sie schnell zu fixieren, in Flemming'sche Lösung von 40° C. brachte — zeigte sich, dass an jenen Stellen, wo Leukocyten eingedrungen waren, das Protoplasma der Drüsenzellen sich in die Maschen des umliegenden lockeren Bindegewebes ergossen hatte. Es wird diese Erscheinung wohl darauf zurückzuführen sein, dass dort, wo die Lymphocyten eingedrungen waren, entweder eine Lücke gebildet oder durch Lockerung der Bindegewebsfasern ein Locus minoris resistentiae geschaffen war, so dass beim Eintreten der warmen Fixierungsflüssigkeit die sich geltend machenden Spannungsunterschiede im Gewebe hier das Zellprotoplasma herausdrängten. Dass die eingedrungenen Lymphocyten auch auf das sie umgebende Zellprotoplasma verändernd einwirken, zeigt sich an den gefärbten

1) Schiefferdecker, Histologie der Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen. Heymann's Handb. d. Laryngologie u. Rhinologie Bd. 3, 1 S. 132. Wien 1896.

2) Max Schultze, Untersuchungen über den Bau der Nasenschleimhaut. Abhandl. d. naturforsch. Gesellsch. zu Halle 1863.

3) Paschutin, Über den Bau der Nervenschleimhaut der Regio olfactoria des Frosches. Arb. aus d. physiol. Anst. zu Leipzig 1873 S. 43.

Schnitten, in denen viele von den weissen Blutkörperchen von einem ungefärbten Hofe umgeben sind, der wohl im Leben der Zelle einer Vakuole entsprochen haben wird. Oft sieht man, dass Leukocyten den Zellkern, der im Grunde der Zelle der Membrana propria dicht anliegt, nach der Lichtung hin verschoben haben, ein Beweis, dass sie intraccellulär gelegen sind.

All diese Vorgänge sind nicht allein an den mit Äther behandelten Drüsen zu konstatieren, sondern auch ungereizte Drüsen weisen eingeschlossene Leukocyten auf. Sie sind jedoch hier wegen der Fülle der Granula leicht zu übersehen. Die Ätherreizung scheint nur eine verstärkte Einwanderung zur Folge zu haben, so dass diese Erscheinung wohl nicht als Ausdruck einer Entzündung angesehen werden kann.

Zusammenfassung.

I. Die Bowman'schen Drüsen des Frosches bieten wegen ihrer grossen, reichlichen Granula ein günstiges Objekt zu histologischen Studien der Sekretionsphasen. Infolge ihrer Lage in der Nasenhöhle können sie durch Ätherdämpfe zur Sekretion angeregt werden. Durch wiederholte Reizung gelingt es, die Zellen granulafrei zu bekommen, was voraussichtlich ermöglichen wird, sich über die Regeneration der Granula Aufschluss zu verschaffen. Der granulafreie Zustand der Drüsenzellen ist im Winter eher als im Sommer zu erreichen.

II. Als regelmässiger Vorgang ist bei der Reizung mit Äther eine Einwanderung von Leukocyten in die Drüsenzellen zu beobachten. Sie durchbrechen die Membrana propria und wirken auch verändernd auf das Zellprotoplasma ein. Die Wirkung auf das Protoplasma kennzeichnet sich durch eine Vakuole, die den eingedrungenen Leukocyten umgibt.

Diese Untersuchungen wurden im physiologischen Institut zu Leipzig ausgeführt. Es sei mir gestattet, Herrn Geheimrat Hering bestens zu danken, sowie Herrn Prof. Garten, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben hat.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. Normale, ruhende Drüse. Die Zellen sind vollständig mit Granulis erfüllt.

Fig. 2. Drüse nach zweitägiger Ätherreizung. Die Granula sind nach dem Lumen zu vorgerückt. *a* Leukocyten, die sich am Alveolenrande angesammelt haben. *b* Kapillare mit roten Blutkörperchen.

Fig. 3. Viertägige Ätherreizung. Granula bedeutend an Zahl und Grösse verringert. An markierter Stelle liegt ein Leukocyt der Membrana propria dicht an, die unterbrochen und in weiterer Ausdehnung aufgelockert erscheint.

Fig. 4. Granulafreie Drüse nach sechstägiger Reizung. Das Protoplasma lässt feines Netzwerk erkennen.

Fig. 5. Eingedrungener Leukocyt mit ihn umgebendem Hofe.

Fig. 6. Leukocyt oberhalb des Zellkernes Membrana propria an der Eintrittsstelle unterbrochen.

Fig. 7. Zellkern von zwei eingedrungenen Leukocyten nach dem Lumen zu verdrängt.

Fig. 8. Membrana propria durch Erythrosinfärbung stärker markiert. Sie ist an der Stelle des vorrückenden Leukocyten bis auf einen sehr schmalen Saum verdünnt.

Fig. 9. *a* und *b* Leukocyten.

Fig. 10. Membrana propria in weiter Ausdehnung, dort, wo Leukocyt eindringt, unterbrochen.

Lebenslauf.

Ich, Karl Robert Weiss, bin am 11. August 1883 zu Rodewisch im sächsischen Vogtlande geboren. Seit 1884, dem Wegzuge meiner Eltern nach Leipzig, wohne ich in Leipzig und habe hier meine Ausbildung in der Bürgerschule von 1890—1895, auf dem Gymnasium von 1895—1904 und auf der Universität von 1904—1909 genossen. Am 10. Mai 1909 habe ich das medizinische Staatsexamen bestanden.

Pierersche Hofbuchdruckerei Stephan Geibel & Co. in Altenburg.

Fig. 1.

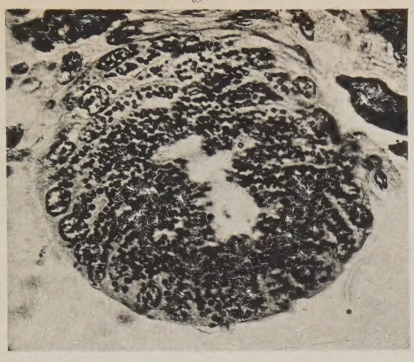

Fig. 2.

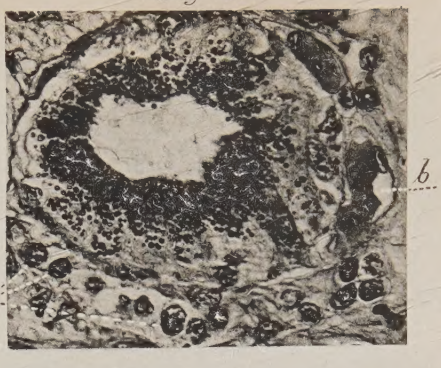

Fig. 3.

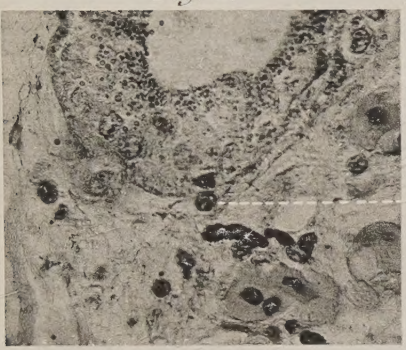

Fig. 4.

Fig. 6.

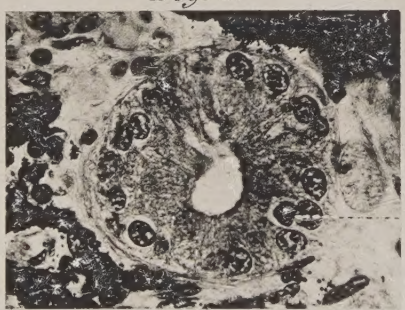

Fig. 5.

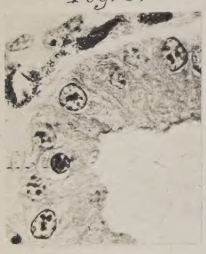

Fig. 7.

Fig. 8.

Fig. 9.

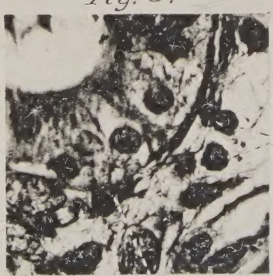

Fig. 10.